

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 6

LE TRAITEMENT
DE L'ÉPILEPSIE ESSENTIELLE
PAR
L'ASSOCIATION MÉDICAMENTEUSE
GARDÉNAL-BELLADONE
TRIMÉTHYLYXANTHINE
(Alepsal)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 9 Novembre 1926

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre LABARTHE

Elève de l'Ecole de Santé Militaire

Né le 2 Octobre 1902, à PAU (Basses-Pyrénées)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1926

LE TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE ESSENTIELLE
PAR L'ASSOCIATION MÉDICAMENTEUSE
GARDENAL-BELLADONE-TRIMETHYLXANTHINE
(ALEPSAL)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553412_0045

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 6

LE TRAITEMENT
DE L'ÉPILEPSIE ESSENTIELLE

PAR

L'ASSOCIATION MÉDICAMENTEUSE
GARDÉNAL-BELLADONE
TRIMÉTHYLYXANTHINE
(Alepsal)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
et soutenue publiquement le 9 Novembre 1926

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre LABARTHE

Elève de l'Ecole de Santé Militaire

Né le 2 Octobre 1902, à PAU (Basses-Pyrénées)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1926

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. H. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. X.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENUEVE, FLORENCE (A.), ROQUE
PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	X.
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	X.
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	COLLET
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	PAVIOT
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	ETIENNE-MARTIN
Pharmacie,	COURMONT (P.)
	PIC
	LEULIER

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.
GARIN	CORDIER (V.)	SANTY
FROMENT	ROUBIER	DUNET
TRILLAT	FAVRE	CHALIER (André)
SARVONAT	BONNET	CHALIER (Joseph)
FLORENCE (G.)	RHENTER	NOEL
ROCHAIX	MAZEL	

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. LEPINE, président ; FROMENT, assesseur

ROUBIER et CORDIER, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation



A MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Je les unis tous deux dans un même sentiment d'affection. Qu'ils en trouvent, dans ce travail que je leur dédie, le témoignage.

A MON ONCLE R. LAPEYRE,
Professeur de l'Université

A MON FRÈRE GEORGES

A MES SŒURS

A MES BEAUX-FRÈRES

LE DOCTEUR A. COURATTE-ARNAUDE
Chevalier de la Légion d'honneur

ET F. BARTHE,
Vice-Consul de France

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
LE PROFESSEUR JEAN LEPINE,
*Professeur de Clinique des Maladies Nerveuses
et Mentales
Doyen de la Faculté de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur*

Pour l'honneur qu'il nous a fait
en acceptant la présidence de notre
thèse.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HÔPITAUX DE LYON

LE TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE ESSENTIELLE
PAR L'ASSOCIATION MÉDICAMENTEUSE
GARDENAL-BELLADONE-TRIMETHYLYXANTHINE
(ALEPSAL)

INTRODUCTION

Nous avons, depuis la fin de la guerre, assisté à un essor nouveau de la thérapeutique de l'épilepsie. Les résultats ont été si encourageants, que, de tous les côtés, on a cherché à améliorer la condition sociale si précaire de l'épileptique.

Il suffisait, autrefois, de parcourir dans un asile un service de comitiaux pour se rendre compte de l'aspect lamentable qu'il présentait. Malgré le traitement bromuré, le comitial était considéré comme un paria ; la société le regardait comme un inutile, incapable de fournir un travail continu et, quel que fût l'endroit où il se présentât pour gagner sa vie, il était congédié. Quel était son sort ? L'épileptique n'avait que la seule ressource d'achever misérablement ses jours dans un asile où il pouvait être surveillé et être mis dans l'impossibilité d'accomplir des actes antisociaux dont il n'était pas responsable.

Le pronostic de l'épilepsie était donc des plus sombres; les enfants atteints dès leur jeune âge étaient voués à une existence pitoyable et, en quelque sorte, irrémédiablement condamnés dès leur naissance à la déchéance.

L'heureux développement de la thérapeutique anti-spasmodique a changé complètement ce pronostic.

LA PHÉNYLÉTHYLMALONYLURÉE (*Gardénal*, *Luminal*) a transformé l'évolution de l'épilepsie et a considérablement amélioré, à tous les points de vue, l'état des épileptiques). Depuis quelques années, les thérapeutes se sont attachés à associer d'autres médicaments au gardénal pour renforcer son action et diminuer ses inconvénients. Sous le nom de Sédoneurol, on a associé au Gardénal le tartrate borico-potassique et le sulfate neutre d'atropine. On a également cherché à lutter contre la torpeur par la strychnine. Il faut dire tout de suite que tous ces essais ont été heureux et que, dans la plupart des cas, les expérimentateurs ont eu des résultats encourageants.

En choisissant pour sujet de notre thèse une étude clinique sur l'association médicamenteuse gardénal — belladone — triméthylxanthine, nous avons voulu apporter une modeste contribution à l'étude de la thérapeutique comitiale. Le travail inaugural que nous présentons est simplement une étude clinique fondée sur des observations personnelles. Chaque jour, soit à l'asile d'aliénés de Bron, soit dans divers services de neurologie, nous avons observé et suivi les malades soumis au traitement par l'Alepsal et nous avons pu constater les résultats de cette théra-

peutique. Certes, notre expérience est encore insuffisante pour que nous puissions apporter des résultats fondés sur une imposante statistique. Cependant, les malades que nous avons vus et traités nous permettent d'avoir une opinion ferme sur l'efficacité du médicament.

Dans une première partie, nous donnerons une vue historique brève sur les divers traitements de l'épilepsie. Nous étudierons dans une deuxième partie la composition de l'association médicamenteuse et nous consacrerons la troisième à l'étude des résultats cliniques. La quatrième partie sera réservée aux observations.

Qu'il nous soit permis, au seuil de ce modeste travail, d'exprimer toute notre gratitude à ceux qui, au cours de nos études médicales, ont bien voulu s'intéresser à nous. Que M. le Professeur Jean Lépine veuille croire à notre fidèle reconnaissance; nous emporterons, dans notre vie médicale le souvenir de son enseignement. Nous remercions aussi les Docteurs Régnier et Bourrat, chefs de clinique des maladies nerveuses et mentales, qui nous ont toujours cordialement accueilli dans leurs services, le Docteur Doderò, médecin à l'asile d'aliénés de Bron, qui fut notre premier maître en psychiatrie.

Nous tenons aussi à assurer de toute notre gratitude nos maîtres en médecine légale, le Professeur Etienne Martin et le Docteur Mazel, professeur-agrégé, qui, au cours de notre dernière année d'études, nous ont ouvert leur laboratoire et nous ont ainsi permis de

nous perfectionner dans l'étude de la médecine légale. Nous les remercions de leur sollicitude.

Dans notre carrière, nous emporterons de nos maîtres de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Lyon le meilleur souvenir; qu'ils soient assurés de notre reconnaissance.

PREMIÈRE PARTIE

Considérations générales sur les divers traitements de l'épilepsie

Les traitements de l'épilepsie sont aussi vieux que le mal lui-même. Leur liste s'allonge chaque jour et il n'est pas une année qui ne s'écoule sans apporter un remède nouveau à ce mal connu depuis les siècles les plus reculés.

ARISTOTE nous conte qu'Hercule fut épileptique et qu'on traita ses accès de démence furieuse par les grains d'ellébore et l'extrait de Jusquiame.

De tous temps, ce mal inspira la terreur par la soudaineté avec laquelle il frappait ses victimes et il ne nous semble pas extraordinaire que les anciens lui aient attribué une origine divine ou démoniaque.

Ce mal mystérieux nous est plus familier maintenant, et, quoique n'en connaissant pas la nature, nous enregistrons une série de symptômes bien déterminés. Nous considérons donc actuellement l'épilepsie com-

me une série de syndromes caractérisés par des crises motrices, sensitives ou psychiques se reproduisant à intervalles irréguliers. Ces crises sont suivies d'une perte de connaissance partielle ou totale et d'une amnésie portant sur la période qui limite la crise. Les auteurs sont d'accord pour diviser l'épilepsie en *grand mal* (crises) et en *petit mal* (absences et vertiges).

Mais, en dehors de ces manifestations nettes du mal comitial, il existe toute une série de troubles, liés ou non à la crise, qui sont les *équivalents psychiques*. Ces équivalents se présentent sous les formes les plus variées : ce sont des accès confusionnels, des impulsions plus ou moins violentes qui peuvent provoquer des actes antisociaux, des fugues, des idées mystiques ou de persécution. En résumé, l'épilepsie peut provoquer des états mentaux spéciaux et polymorphes et un état mental habituel aux épileptiques; c'est pourquoi, à côté des formes purement motrices, nous avons des *formes psychiques* qui font de l'épileptique un aliéné et qui nécessitent son internement dans les asiles. Un de nos maîtres de l'asile d'aliénés de Bron nous a souvent dit qu'il considérerait l'épileptique comme l'aliéné le plus dangereux.

Devant l'épilepsie, la science médicale a été longtemps impuissante, et il faut arriver à ces cinquante dernières années pour voir apparaître des médications véritablement actives. Et encore devons-nous considérer qu'à l'heure actuelle la thérapeutique antispasmodique reste purement symptomatique ; les troubles disparaissent, mais le mal lui-même reste, et,

comme le disent C. PASCAL et J. DAVESNE (1) : « Le Gardénal produit le blocage du vague, suspend ou transforme la crise comitiale (phénomène de transfert anaphylactique fréquent chez les épileptiques), mais il ne guérit pas l'épilepsie. »

Médications actuelles

Aux pratiques étranges et mystérieuses anciennes s'est peu à peu substituée une thérapeutique rationnelle fondée sur des données physiologiques précises.

Nous n'insisterons pas sur les méthodes chirurgicales dont l'emploi est bien délimité et nous citerons rapidement la sérothérapie étudiée par le Professeur CALMETTE (de Lille), l'opothérapie **thyroïdienne** qui a pu guérir certains états liés à l'insuffisance de la glande thyroïde, l'opothérapie ovarienne tentée par TOULOUSE et MARCHAND. Parmi les agents chimiques utilisés, l'oxyde de zinc eut de nombreux partisans, de même, les sels de chaux, d'argent, de magnésie. Le Professeur PIC préconisa l'emploi du chlorure de calcium et eut quelques bons résultats. Un certain nombre d'alcaloïdes ont paru exercer une action utile : la belladone fut remise en honneur par TROUSSEAU, puis par PIERRET qui l'associa au bromure de potassium; nous en reparlerons plus loin. Mais il est surtout

(1) C. Pascal et J. Davesne : Traitement des maladies mentales par les chocs, Paris 1926.

deux composés chimiques dont l'efficacité est certaine : les sels de brome et les sels de bore.

1^o Les bromures

Découverts en 1811 par BÉCLARD, ils sont utilisés dans le traitement de l'épilepsie par LOCOK en 1851. Les travaux de VOISIN les imposèrent à la thérapeutique antispasmodique. GUBLER disait du bromure : « Il guérit quelquefois, soulage souvent et ne nuit presque jamais. » Cependant, le bromure a quelques inconvénients; les accidents de bromisme aigu ou d'ivresse bromique sont bien connus. Ils se manifestent par une dépression mentale, de la torpeur cérébrale, des troubles gastro-intestinaux et des accidents cutanés. De plus, le bromure de potassium, qui est de beaucoup le plus employé, a une action dépressive sur le cœur; aussi lui substitue-t-on quelquefois le bromure de sodium, ou le bromure de strontium qui a une efficacité équivalente au bromure de potassium, mais qui a l'avantage d'être mieux toléré par les cardio-rénaux. Pour éviter les accidents du bromisme, RICHET et TOULOUSE avaient songé à diminuer la dose suffisante de bromure, en rendant plus efficace l'action du médicament; et ils ont appliqué la méthode d'hypochloruration qui a le grave inconvénient de déchlorurer des malades déjà affaiblis.

2^o Médication Borée

Cette médication, complètement délaissée, a été remise en honneur par de récents travaux.

Introduit dans la thérapeutique de l'épilepsie par GOWERS, le borate de soude a dû être abandonné en raison des troubles qu'il produisait (accidents gastriques, cutanés, néphrites). Récemment, le Professeur P. MARIE a préconisé le tartrate borico-potassique. Il résulte des travaux de BÉNARD que l'action du tartrate borico-potassique est aussi favorable que celle des bromures et qu'elle n'entraîne pas les accidents fréquents chez les malades soumis à l'action des bromures. Mais l'état psychique paraît peu amélioré; toutefois, il est intéressant de noter que le tartrate borico-potassique est parfaitement toléré par l'organisme.

3^e Médicaments du groupe des Uréides

Le plus important est la PHÉNYLÉTHYLMALONYLURÉE (*Luminal*, *Gardénal*).

Historique. — Le Gardénal appartient au groupe des hypnotiques découverts par FRISCHER et VON MERING au début de notre siècle. Son étude pharmacologique fut mise au point en 1912 par E. IMPEMS. Ce n'est qu'en 1913 qu'on trouve le premier travail fait en France sur la Phényléthylmalonylurée. C'est A. PÉCHEUX qui, dans sa thèse, fait un travail sur le nouvel agent thérapeutique, mais ne poursuit pas ses recherches dans la voie d'un traitement méthodique. Il faut attendre jusqu'à la fin de l'année 1919 pour assister à une application rationnelle du Gardénal dans le traitement du mal comitial. RAFFEGEAU fait des essais heureux et apporte, en 1919, à la *Société Médico-*

Psychologique, des résultats fondés sur 70 observations. Mais la Phényléthylmalonylurée étant un produit allemand devenait rare en France, et c'est sous l'impulsion de Gaston MAILLARD que le médicament fut préparé en France et qu'on put l'appliquer systématiquement dans les services hospitaliers et dans les asiles d'aliénés.

Actuellement, le Gardénal est un médicament universellement connu et admis. Son emploi quotidien a relégué les bromures au second plan et il tient dans la thérapeutique une place prépondérante au même titre que la quinine, la digitale, le salicylate de soude, le mercure, l'opium.

Le Gardénal constituant la base de l'*Alepsal* que nous nous sommes proposé d'étudier, nous en reparlerons plus longuement dans le chapitre suivant en donnant quelques détails sur son action, son administration, ses inconvénients.

4° Traitement de l'épilepsie par les chocs

C. PASCAL et J. DAVESNE, dans un livre récent, étudient le traitement par les chocs. Ils considèrent l'épilepsie essentielle comme une diathèse chocolloïdoclasique. Les équivalents psychiques et les crises sont des réactions d'anaphylaxie mentale spontanée. Leur traitement est identique. Pour eux, la méthode choquante de choix est l'abcès de fixation (2 cmc d'essence de thérébentine). Dans les cas d'instabilité épileptique, sans crises, ils utilisent les méthodes de désensibilisation lente (peptones sous-cutanées, sérum

ou sang d'épileptique). Ils opposent ce traitement à la thérapeutique antispasmodique. « *Le Gardénal produit le blocage du vague, suspend ou transforme la crise comitiale (phénomène de transfert anaphylactique fréquent chez les épileptiques), mais il ne guérit pas l'épilepsie.* » Ils ont eu, dans quelques cas, des résultats intéressants, mais, à l'heure actuelle, il faut encore considérer la méthode des chocs comme la thérapeutique de demain.

DEUXIÈME PARTIE

L'association médicamenteuse Gardénal-Belladone-Triméthylxanthine

CHAPITRE PREMIER

1^o La phénylethylmalonylurée dans la thérapeutique comitiale

Nous avons dans le chapitre précédent donné un historique succinct du Gardénal. Il est inutile de faire ici un exposé de sa composition chimique qui a été bien étudiée et qui est bien connue; nous nous bornerons à donner un aperçu de son action dans l'épilepsie essentielle.

GRAND MAL. — La réaction la plus brutale de l'épilepsie est certainement la crise convulsive; c'est elle qui entraîne, petit à petit, la déchéance organique. Le

Gardénal est par excellence le médicament qui a une action nette sur la crise. Cette action est, pour ainsi dire, immédiate. Dès le début de son administration, les crises convulsives s'espacent et, dans beaucoup de cas, après un traitement continu, finissent par disparaître entièrement. Dans d'autres cas, les accès ne se reproduisent plus que de loin en loin. S'ils persistent ils sont nettement diminués dans leur intensité, ils deviennent plus bénins et permettent souvent au malade de reprendre une existence normale. BERGÈS, dans sa thèse, nous donne une statistique de 52 accès pendant la période de traitement au lieu de 483, nombre correspondant à la moyenne antérieure. Le Gardénal a donc supprimé 90 accès sur 100.

PETIT MAL. — L'action sur les vertiges est moins nette. Ce fait a été noté par DE MOOR (de Gand) et M. DE BLOCK (de Liège). Cependant, dans quelques cas, le Gardénal a une action heureuse sur les vertiges et même sur les absences.

EQUIVALENTS PSYCHIQUES. — Le Gardénal guérit les crises ou les espace sensiblement, mais son action sur les équivalents est loin d'être prouvée. Il semble même que le Gardénal, employé seul, ait tendance à *augmenter les équivalents psychiques*.

Comme le dit MAILLARD : « Il semble que les accès convulsifs étant réfrénés, l'épilepsie ne pouvant plus se manifester sous sa forme convulsive, s'extériorise alors sous sa forme psychique. » Nous avons fréquemment noté ce fait chez les malades soumis au traitement par le Gardénal. Nous avons souvent vu appa-

raître dès le début du traitement des *troubles de substitution* liés à la suppression des crises. En 1921, DUCOSTÉ faisait à la *Société Médico-Psychologique* une étude documentée sur l'apparition de ces équivalents psychiques chez les comitiaux traités au Gardénal.

Les troubles de substitution ne sont pas les seuls qui aient été notés. On a parlé d'une torpeur extrême au début du traitement. CARNOT l'a notée depuis longtemps ; il suffit d'ailleurs de parcourir les salles d'épileptiques dans un asile, pour voir des malades qui somnolent des journées entières et dont l'état de torpeur les empêche de répondre aux questions qu'on leur pose. Cette torpeur est une sorte de quiétude vigile où la motricité surtout est atteinte. Les malades restent des journées entières immobiles, comme paralysés, leur intelligence est obscurcie, leur parole est empâtée et souvent inintelligible, leur regard sans expression. Mais, dans aucun cas, les réflexes ou la sensibilité ne sont atteints.

BERGÈS, dans sa thèse bien documentée sur le Gardénal, a noté chez ses malades des accès d'agitation, des accès délirants et confusionnels. Même après le début du traitement, il a constaté de violentes crises coléreuses et des variations de l'humeur et du caractère déjà signalées par MM. LAIGNEL-LAVASTINE, HARTENBERG, CLAUDE, Cl. VINCENT, et notées aussi par le Docteur DUCOSTÉ à la maison de santé de Ville-Evrard.

Nous avons remarqué aussi que le traitement par le Gardénal pouvait, dans certains cas, augmenter la fréquence des vertiges et des absences.

En résumé, les reproches que l'on peut faire au Gardénal, c'est de substituer des équivalents à la crise proprement dite et de remplacer l'accès par ce que l'on a pu appeler les troubles de substitution.

C'est précisément pour lutter contre ces inconvénients qu'on a essayé de corriger les mauvais effets du Gardénal en conservant ses avantages.

DUCOSTÉ, en 1921, avait cherché une formule d'association médicamenteuse et s'était arrêté à deux médicaments correctifs : la belladone et la caféine, que nous nous proposons d'étudier dans les pages suivantes.

2° La belladone dans l'épilepsie

1° *Historique.* — La belladone était connue de l'antiquité, mais les Grecs et les Romains ne l'utilisaient que comme analgésique, comme le firent encore au Moyen Age les magiciens et les charlatans. Les dames romaines, pour donner plus d'éclat et de vivacité à leur regard, n'hésitaient pas à employer ses propriétés mydriatiques. De là son nom « Bella Donna ».

GIACOMINI raconte, d'après MONTANO, que les Syriens, pour se distraire des rêveries tristes et se donner une sorte d'ivresse, avaient recours à la belladone. Les Egyptiens aussi l'employaient comme hypnotique.

Le premier ouvrage authentique publié sur la matière est de MELCHIOR FRICK (1). MURRAY rapporte

(1) Friccius : *Paradoxa de venenis. August. Vind 1710.*

qu'un certain BRUMEN est le premier médecin qui, au XVIII^e siècle, usa de la belladone contre les tumeurs cancéreuses. Ce secret fut transmis par lui à un médecin de Wiesbaden nommé SPAETH, mort en 1775. Il est certain que la belladone était simplement employée comme analgésique contre les douleurs des cancers. Mais il est de toute évidence qu'elle ne le guérissait pas.

Il faut attendre quelques années pour voir administrer la belladone dans l'épilepsie. MURRAY et GREDDING (1), qui traitèrent des comitiaux, n'avaient pas obtenu la guérison, mais avaient, dans une certaine mesure, amendé les accidents.

LEURET et M. RICARD, à l'hospice de Bicêtre, ont publié 22 observations qui confirment celles de GREDDING (*Gaz. Méd.*, 1838, n^o 12), puis BRETONNEAU s'en est servi avec plus de succès. En 1852, le Père DEBREYNE, médecin de la Trappe de Mortagne, obtient les mêmes résultats (2).

Les observations de SKODA, de NOTHNAGEL et de ROSSBACH ne laissent aucun doute sur la possibilité d'éloigner les crises avec la belladone. Mais les deux MUNCH ont vu quelques cas de guérison complète chez des individus qu'une frayeur subite, que la suppression du flux menstruel avaient rendus épileptiques et chez lesquels, par conséquent, la maladie semblait liée à une lésion cérébrale moins grave.

TROUSSEAU l'employa aussi avec plus ou moins de succès. Il dit, dans ses leçons cliniques de 1885 : « Au-

(1) E. Greding : *Sämmtliche medizidische Schriften*, Greitz 1790.

(2) Debreyne : *Les vertus thérapeutiques de la belladone*, 1852.

jourd'hui, je compte un certain nombre de guérisons solides, et dans beaucoup de cas j'ai obtenu une amélioration que je n'osais espérer. » Il ne considérerait certes pas la belladone comme spécifique de l'épilepsie, mais : « elle rend plus de services que les sels d'argent, de cuivre et de zinc, ce qui n'empêche pas que, lorsqu'elle a échoué, nous ne recourions quelquefois, avec un certain avantage, à ces substances minérales ».

2° *Action physiologique de la belladone dans l'épilepsie.* — Les auteurs, jusqu'à ces derniers temps, étaient peu fixés sur les propriétés chimiques de la belladone. On admettait que le principe actif de la belladone est l'atropine. Le Professeur STOLL, de Bâle, a démontré que l'alcaloïde principal de la belladone est l'hyoscyamine lévogyre. L'atropine est un mélange en parties égales d'hyoscyamine droite et gauche. Sous l'influence de certains acides, l'atropine se laisse aisément dédoubler en ses deux composants. Inversement, les hyoscyamines droites et gauches se racémisent facilement en régénérant l'atropine. En outre, la belladone contient de l'acide chrysatopique, de la choline, de l'asparagine, un peu de scopolamine, et quelques autres alcaloïdes.

Mais quelle est l'action de la belladone dans l'épilepsie ? Jusqu'à ces dernières années, on disait avec TROUSSEAU que la belladone étant le type des paralyssants et des sédatifs du système nerveux en général, il était naturel qu'elle exerçât son action anticonvulsivante dans les crises d'épilepsie essentielle. D'après

les théories récentes, les épileptiques seraient des malades ayant un déséquilibre de leur système neuro-végétatif avec prédominance de vagotonie. Il paraît donc logique d'admettre que la belladone agit dans le mal comitial par son action paralysante élective sur le vague.

L'action de la belladone sur le système nerveux est assez mal déterminée. Dans certains cas, elle éloigne sensiblement les attaques. Les accès peuvent s'interrompre pendant des mois, même dans des cas d'épilepsie ancienne. Bien entendu, il ne s'agit pas d'une guérison complète, mais d'une amélioration. Cependant, la belladone n'a pas une action élective sur les crises comitiales. Elle semble plutôt agir, du moins à dose thérapeutique, dans le sens épileptogène. PIERRET a montré, en effet, que sous son influence, les crises motrices peuvent être accentuées ou même provoquées, dans certaines formes larvées de l'épilepsie. Faut-il admettre, avec SOULIER, que si la belladone est un excitant de la cellule cérébrale à l'état physiologique, elle peut avoir une action sédative et même curative sur la cellule à l'état pathologique ? Certes, la chose n'est pas impossible, et la théorie est séduisante, mais il est infiniment plus probable que la belladone a un mode d'action différent suivant la forme d'épilepsie.

Si, comme le faisait PIERRET, on donne la belladone dans l'épilepsie avec stupeur, vertiges et impulsions, c'est-à-dire dans les *formes où dominent nettement les équivalents*, on note souvent une augmentation des crises, en fréquence et en violence, mais l'intel-

ligence des malades s'éclaire, leur caractère s'adoucit, les vertiges et la stupeur disparaissent.

De son côté, ALBERTONI avait montré que la belladone augmente l'excitabilité du système nerveux moteur.

La belladone n'est pas hypnotique dans le sens qu'on attribue à ce mot ; elle ne produit le sommeil qu'à très haute dose, et alors ce sommeil est comateux, c'est-à-dire qu'il constitue un phénomène toxique. Au dire de POUCHET, cependant, elle serait « un merveilleux hypnagogue dans les états morbides, à dose faible ou moyenne. »

Il résulte donc des différents travaux sur la belladone dans l'épilepsie, qu'elle exacerbe les attaques et même les provoque dans l'épilepsie larvée ; mais, employée à dose faible, elle améliore singulièrement l'état intellectuel et a une action heureuse sur les équivalents comitiaux.

En résumé, la belladone agit contre les phénomènes que développe le Gardénal. Il était donc naturel de l'associer au Gardénal comme correctif. PIERRET, d'ailleurs, avait associé, autrefois, la belladone au bromure de potassium.

3° ACTION SUR L'INTESTIN. — La belladone a, en outre, une action sur l'intestin. Les expériences les plus démonstratives sont celles de KEUCHEL. Cet auteur admet que la belladone employée à dose faible, rend plus vifs les mouvements péristaltiques de l'intestin. D'ailleurs, l'action de la belladone sur la tunique musculieuse de l'intestin est bien connue. Elle agit

surtout nettement dans les constipations atoniques. Or, on a noté que, dans certains cas, le Gardénal développe la constipation. C'est donc une autre indication pour lui adjoindre la belladone.

3° La caféine

La caféine étant un excitant musculaire et un excitant des fonctions cérébrales, il paraît, au premier abord, paradoxal de l'employer dans une association médicamenteuse contre l'épilepsie. On se sert de la caféine contre la torpeur intellectuelle et physique qui enveloppe plus ou moins les épileptiques soumis au traitement par le Gardénal. Les effets des doses faibles des médicaments sont ceux qui se manifestent les premiers quand on les administre à dose moyenne ; or, pour la caféine, l'action musculaire et nerveuse précède l'action cardio-vasculaire. G. SEE et LAPICQUE ont démontré que la caféine excite, chez l'homme, l'appareil moteur cérébral. Chez un sujet normal, la caféine provoque de l'agitation, il y a de l'excitation cérébrale, les idées sont plus vives. C'est ce qui explique l'emploi fréquent que font du café les écrivains, les savants et les artistes. Cette excitation va souvent jusqu'à l'insomnie, jusqu'aux hallucinations, comme du côté de la motilité, elle peut aller jusqu'aux spasmes et convulsions. D'après LAUDER, BRUNTON, HOPPE-SEYLER, tandis qu'il y a excitation de la pensée et de la motilité, la sensibilité est, par contre, diminuée. Une preuve de l'excitation cérébrale est fournie par le fait signalé par VON VINT-

SCHGAU, que, sous l'influence de la caféine, le temps de réaction physiologique (temps que met l'organisme à percevoir et signaler une sensation) diminue sensiblement.

L'action de la caféine est mise à profit pour lutter contre la torpeur engendrée par le Gardénal. Elle corrige ce que, dans l'effet contraire, le Gardénal a de trop brutal. De plus la caféine, en qualité de toni-cardiaque, lutte contre l'action dépressive que le Gardénal a sur le cœur. Des observations récentes ont montré, en effet, que le Gardénal est un hypotenseur. L'action diurétique de la caféine permet aussi une plus facile élimination du Gardénal qui, administré quotidiennement, peut, dans certains cas, déterminer des phénomènes toxiques.

Donc, théoriquement, la belladone et la caféine sont associées au Gardénal pour lutter contre les inconvénients de ce médicament. Le Gardénal espace et supprime les crises, la belladone agit sur les troubles de substitution créés par le Gardénal, sur les vertiges, les absences, les troubles intellectuels et psychiques. Elle empêche, en outre, la constipation. La caféine lutte contre la torpeur et agit comme toni-cardiaque.

La belladone et la caféine sont employées à faible dose, et le Gardénal reste le principe actif dominant de l'Alepsal. Pour 0 gr. 10 de Gardénal, l'Alepsal contient 0 gr. 02 de poudre de belladone stabilisée et 0 gr. 025 de triméthyxanthine. Nous verrons, dans le chapitre suivant, quel est le mode d'administration et quels sont les résultats cliniques obtenus par cette association médicamenteuse.

CHAPITRE II

Mode d'administration et posologie

L'Alepsal se donne par voie buccale, sous forme de comprimés. Le Gardénal étant insoluble dans l'eau, nous recommandons de croquer les comprimés pour en faciliter l'absorption. La posologie est la même que celle de la phényléthylmalonylurée. La dose quotidienne moyenne est de 20 centigrammes. On peut aller plus loin, mais, personnellement, et dans le but d'éviter des accidents toxiques, nous n'avons jamais dépassé 0 gr. 30 dans la journée. Chez l'enfant, nous donnons 0 gr. 05 matin et soir, c'est-à-dire, 0 gr. 10 par jour. Il faut toujours tenir compte que la femme est plus sensible à l'action médicamenteuse ; aussi faudra-t-il agir avec plus de prudence. Nous donnons la dose fragmentée en deux fois dans la journée. Les prises se font, de préférence, loin des repas, avec une infusion chaude, pour faciliter le passage dans le duodénum. Dans tous les cas, il faudra préalablement tâter la susceptibilité du malade avant d'arriver à la dose quotidienne efficace. Certains auteurs, dans l'administration du Gardénal, avaient proposé de commencer avec de fortes doses pour les diminuer ensuite, mais nous préférons agir inversement et chercher, au contraire, à établir avec la quan-

tité la plus faible possible, la dose utile et suffisante pour obtenir la cessation des symptômes épileptiques. Il faudra toujours se laisser guider par le bon sens et donner des doses plus ou moins fortes selon que la forme d'épilepsie est sévère ou fruste.

Si, au cours du traitement, on note un accident quelconque : signes d'intoxication aiguë, prostration profonde, troubles confusionnels, état d'agitation, il faudra diminuer immédiatement la dose, mais sans la supprimer brutalement. Chez notre malade de l'observation N° 1, nous avons noté, après quelques jours de traitement, des accidents cutanés. La diminution de la dose fit immédiatement disparaître l'éruption et, deux jours après, nous avons pu reprendre sans nouvel accident, la dose utile de 0 gr. 20.

DURÉE NÉCESSAIRE DU TRAITEMENT

Il faut administrer l'Alepsal d'une façon continue. Comme le Gardénal, l'Alepsal doit être « *l'aliment des épileptiques* », car il n'est pas un médicament curatif, mais suspensif. Une fois établie la dose efficace, il faut la poursuivre, et ce n'est que peu à peu qu'on pourra la diminuer. Pour obtenir le même résultat qu'avec le Gardénal, l'Alepsal permet d'employer des doses moindres ; cependant, il ne faut pas cesser brutalement le traitement, car on s'expose à voir apparaître de nouveau les crises avec plus de violence. Nous avons fait l'expérience chez notre malade de l'observation N° 3. Le lendemain du jour où nous avons suspendu le traitement, nous avons noté six crises et quatre vertiges dans la journée. Le

traitement, repris immédiatement, a fait disparaître crises et vertiges. Peut-être dans des cas très favorables et après de longs mois de traitement, peut-on arriver à supprimer le médicament, mais notre expérience personnelle ne nous permet pas de nous prononcer sur ce point.

CONTRE-INDICATIONS

Elles n'existent pour ainsi dire pas ; cependant, en plus des cas d'intolérance manifeste, il vaut mieux s'abstenir dans les affections chroniques graves du cœur et du système vasculaire. Il faut agir avec prudence dans les lésions non compensées avec altérations rénales.

TROISIÈME PARTIE

Résultats cliniques

Nous allons successivement étudier quelle est l'action de l'association médicamenteuse Gardénal-belladone-caféine dans les différentes manifestations de l'épilepsie. Nous insisterons principalement sur les résultats obtenus dans les formes à équivalents psychiques, qui sont celles qui, dans un grand nombre de cas, ne sont que peu influencées par le Gardénal employé seul.

Action sur le Grand Mal. — Il est de toute évidence que l'action sur la crise convulsive est surtout obtenue par le Gardénal, qui est le principe fondamental de l'Alepsal. Dans toutes nos observations, l'action sur la crise a été immédiate. Cependant, nous avons obtenu des résultats intéressants sur des épileptiques anciens qui, bien que traités au Gardénal, avaient encore des crises convulsives. Nos observations II, III et V,

montrent des malades qui, quoique mises au Gardénal continuaient à avoir quelques crises espacées, surtout au moment de leurs règles.

Or, chez ces 3 malades, nous n'avons pas observé de crises à cette période. L'une d'elles (Obs. III), qui fut remise au Gardénal le 1^{er} juin 1926, eut une crise le lendemain, alors qu'elle n'en avait pas eu depuis le 29 mars. Chez notre malade de l'observation N^o 9, qui avait eu 16 crises en janvier 1926 et 27 crises en février, nous n'avons constaté que 2 crises, au cours du premier mois de traitement. Chez les malades n'ayant encore jamais été traités, les crises ont disparu dès les premiers jours du traitement. La petite malade de l'observation N^o 8, que nous avons vue à la consultation des maladies nerveuses de l'Hôtel-Dieu, a été améliorée dès le début. La malade a été traitée depuis le 6 juin, et le 21 juin, elle n'avait pas eu une seule crise depuis le commencement du traitement. Le 5 juillet, la malade revient à la consultation ; elle n'a eu, depuis le 6 juin, aucune crise.

En résumé, l'action sur la crise convulsive est toujours très nette. Nous n'avons eu d'échec que chez des malades, très anciens épileptiques, soignés à l'Asile depuis de longues années, et présentant des formes d'épilepsie très sévères, restées très longtemps sans traitement, ou traitées simplement autrefois par le bromure de potassium.

Action sur le Petit Mal. — L'action sur le petit mal a toujours été beaucoup plus nette qu'avec le Gardénal employé seul. Dans nos observations N^{os} 1, 2 et 12,

les vertiges ont très sensiblement diminué de nombre et d'intensité. Après 15 jours de traitement, nous avons parfois obtenu une disparition complète des vertiges (*Obs. XI*).

Dans aucun cas, nous n'avons noté des *équivalents liés à la suppression des crises motrices*. Nous n'avons jamais enregistré, au cours des traitements, des troubles de substitution. Dans quelques cas, nous avons pu constater une diminution concomittante des crises convulsives et des équivalents comitiaux (*Obs. VIII*).

En résumé, l'association médicamenteuse Gardénal-belladone-caféine, a un avantage sur le Gardénal employé seul, c'est que la diminution ou la cessation complète des crises ne provoque pas l'apparition des équivalents. Dans des cas où les crises convulsives avaient diminué de nombre par l'administration du Gardénal, sans que les vertiges fussent modifiés, nous avons obtenu une diminution très nette de ces vertiges.

Epilepsie larvée. — C'est dans les formes d'épilepsie larvée qu'il semble que l'association médicamenteuse Gardénal-belladone-caféine trouve toutes ses indications.

La crise d'épilepsie est larvée toutes les fois qu'elle se dissimule sous les dehors d'une autre affection, ou qu'elle se restreint à un petit nombre de symptômes de la crise comitiale classique. La majorité des épilepsies larvées sont d'ordre psychique et simulent des troubles mentaux.

L'absence est caractérisée par une courte suspen-

sion des facultés intellectuelles. Au milieu d'une phrase, le malade s'interrompt, reste immobile ; son regard, pendant quelques secondes, reste fixe, puis au bout d'un instant, le malade revient à lui, sans qu'il se rende compte de cette interruption. Parfois, ces absences sont de longue durée, mais, en général, elles durent de quelques secondes à quelques minutes. On ne note pas, dans ces formes d'épilepsie larvée, de morsure de la langue, d'écume aux lèvres, d'émission d'urine involontaire.

Le Gardénal n'a pas toujours, dans les formes larvées, une action heureuse.

Nous avons eu l'occasion de traiter par l'association Gardénal-belladone-caféine, trois malades atteints d'épilepsie larvée. Dans nos observations N^{os} X, XI et XII, nous avons obtenu des résultats heureux. Notre malade de l'*observation* N^o X avait des absences qui se renouvelaient 2 ou 3 fois par jour. Ces troubles obligeaient la malade à rester chez elle, sans qu'elle pût se livrer à un travail suivi. Au bout de 2 mois de traitement les absences ont complètement disparu ; la malade a pu reprendre ses occupations d'une façon normale.

Dans les formes d'épilepsie larvée, on peut arriver, après quelques mois de traitement, à diminuer sensiblement la dose quotidienne sans crainte de voir les troubles réapparaître avec plus de violence et d'intensité.

*Action sur l'état mental des épileptiques : Brady-
psychie comitiale.* — Chez certains épileptiques, la

lenteur psychique est générale; elle porte sur toutes les opérations intellectuelles. Chez ces malades, tout est d'une lenteur extrême : conceptions et réactions, actes, idées, paroles. Les idées viennent avec peine, leur association se fait difficilement; la mémoire semble paralysée. Les gestes sont lents, maladroits, presque athétosiques. La parole est empâtée, parfois inintelligible ; les malades ont l'air de faire de grands efforts pour arriver à articuler les mots.

En plus de ces troubles, les épileptiques ont un fond mental constitué par des impulsions quelquefois violentes. Ils sont parfois irritables à l'excès, contradictoires dans leurs sentiments, leurs actes, leurs paroles, et peut-être leurs impulsions sont-elles des phénomènes de nature identique. Comme le dit DUCOSTÉ : *« On peut considérer ces impulsions comme de purs réflexes, des chocs en retour d'une impression que ne vient pas corriger et réprimer une autre impression réelle ou évoquée, parce qu'elle est trop lente à franchir le seuil de la conscience. »*

Cette lenteur psychique est parfois si caractéristique, qu'elle peut permettre de faire le diagnostic d'épilepsie chez des malades qui n'en présentent aucun symptôme net. Le Docteur BRIGNON, de Bordeaux, nous a communiqué une intéressante observation d'un malade ayant une forme d'épilepsie purement psychique, caractérisée par un ralentissement des facultés intellectuelles, de la diminution de la mémoire, des troubles de la parole.

Chez ce malade (*Obs. XIII*), après un traitement de 3 mois, on a vu l'intelligence s'éveiller, les troubles

de la parole disparaître, l'état général s'améliorer rapidement. Le résultat du traitement est venu confirmer le diagnostic que l'on avait hésité à porter.

Chez des malades atteints d'épilepsie à formes plus sévères, les résultats ont été moins probants.

La malade de l'observation N° II était très confuse quand nous avons commencé le traitement. Elle répétait des phrases sans suite. De plus, elle avait un caractère très irritable. Au bout de 2 mois, son état mental était cependant nettement amélioré.

Etat général des malades soumis au traitement. —

Aucun des malades soumis à des doses moyennes d'Alepsal n'a présenté de *somnolence diurne*, que l'on constate souvent, surtout au début de l'administration du Gardénal pur. Habituellement, l'état général s'est amélioré. Nous n'avons eu à déplorer ni troubles gastro-intestinaux ni constipation.

Dans un cas (*Obs. I*), nous avons vu apparaître, au début, une éruption cutanée, qui a vite disparu en diminuant la dose d'Alepsal.

En résumé, il semble que l'association Gardénal-belladone-caféine ait des avantages sur le Gardénal employé seul. Les observations qui suivent nous montrent que, dans aucun cas, l'Alepsal ne développe des équivalents en supprimant les crises convulsives, et qu'il agit bien sur ces troubles ainsi que sur les troubles mentaux. Les observations que nous présentons sont toutes personnelles, sauf l'observation N° XIII, qui nous a été envoyée de Bordeaux.

Nous nous sommes adressés à deux catégories de malades : 1°) des malades traités depuis longtemps par le Gardénal et peu améliorés par ce traitement ; 2°) des malades « *neufs* » n'ayant jamais été soignés. Dans les deux catégories de malades, nous avons eu de bons résultats, mais il est de toute évidence que nous avons observé des résultats meilleurs dans la deuxième catégorie de sujets, plus sensibles à l'action du médicament.

QUATRIÈME PARTIE

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Hôpital Desgenettes)

Be... Roger, 18 ans. Etudiant au séminaire.

Antécédents héréditaires. — Grand-père éthylique, père atteint d'une affection cardiaque. Mère très nerveuse, Sœur bien portante.

Quelques convulsions dans la première enfance. Les crises ont commencé à l'âge de 15 ans. Ces crises survenaient seulement 3 ou 4 fois par an, mais Be... avait en outre des syncopes suivies de contractures généralisées et d'une grande faiblesse.

En 1924, B... est incapable de poursuivre ses études au séminaire.

Le malade entre à l'Hôpital Desgenettes en janvier 1926 où nous l'examinons. Il prend de fréquentes crises, surtout la nuit; crises classiques avec aura, cri, chute et convulsions. Les crises sont de courte durée, mais le malade perd connaissance, se mord la langue et perd ses urines. Il éprouve après la crise une grande lassitude accompagnée de troubles de la vue et de l'ouïe. Il lui est alors impossible de lire. Il a aussi des douleurs dans les genoux et des troubles parétiques des membres inférieurs. Tous ces troubles sont allés en s'accroissant au cours de ces dernières années.

Dans l'intervalle des crises, il présente souvent des vertiges, suffisamment accentués pour obliger le malade à s'asseoir ou à se coucher. Il a aussi des syncopes (jusqu'à 5 par

jour) au cours desquelles il a dans la poitrine une sensation brûlante. Il a de la dyspnée violente, il pâlit et est obligé de se coucher. Ces équivalents apparaissent en général quand le malade vient de faire un effort, tandis que les vraies crises apparaissent en période de calme. Le malade éprouve souvent au cours de la nuit des sensations d'étouffement. Be... se plaint de céphalées que l'aspirine n'arrive pas à calmer.

Troubles intellectuels. — Le malade est par moments dans l'impossibilité absolue de fixer son attention. Il est incapable de lire plus d'un quart d'heure. Jamais le malade n'a été délirant et n'a eu de troubles mentaux caractérisés. Quoique étant un excellent élève au séminaire, il a été obligé de cesser ses études, son état de santé ne lui permettant pas de les continuer.

En résumé nous nous trouvons en présence d'un malade ayant des crises d'épilepsie essentielle classiques, mais présentant surtout des équivalents.

Be... n'a jamais eu de traitement.

Le 22 février 1926. — Nous commençons le traitement par l'Alepsal à la dose de 2 comprimés de 0 gr. 10 par jour. Le lendemain le malade prend une crise dans la nuit.

Le 28 février. — Le nombre des syncopes a diminué, mais le malade en a encore une chaque jour.

Le 4 mars. — L'amélioration s'accroît. Les douleurs dans les genoux et les phénomènes parétiques ont disparu. Le malade peut fixer son attention d'une façon satisfaisante.

Le 8 mars. — Crise. Le malade présente sur le corps des taches d'urticaire. Nous diminuons la dose de 0 gr. 10 et rapidement l'éruption disparaît.

Le 11 mars. — Les syncopes ont presque entièrement disparu. Jamais le malade n'a eu de somnolence ni de constipation.

Fin mars. — Plus de crise depuis le 8 mars. Les syncopes ont complètement disparu. Encore quelques vertiges. Le malade est très amélioré au point de vue intellectuel. Etat général satisfaisant. Le malade quitte le service.

OBSERVATION II

(Asile de Bron)

C... Léonie, 25 ans.

Malade qu'il est impossible d'interroger, car elle est dans un état de confusion tel, qu'elle ne répond pas aux questions qu'on lui pose. Infirmité cérébrale probablement congénitale. Intelligence, mémoire, et facultés intellectuelles très réduites, s'accompagnant d'un état nerveux d'agitation qui s'est depuis quelque temps accentué, et qui donne lieu à des accès de surexcitation et de colère furieuse pendant lesquels elle frappe avec violence les malades et les infirmières.

Les crises d'épilepsie ont débuté à l'âge de 15 ans et se sont répétées en moyenne une à deux fois par mois. Crises classiques avec chute, perte de connaissance, émission d'urine, etc...

Au moment où nous observons la malade (mars 1926) les crises sont fréquentes et surviennent environ 2 à 3 fois par mois. Entre les crises classiques, la malade a de nombreux vertiges; elle pâlit, tourne, et tombe un moment après.

Cet état dure quelques minutes. Dans ces moments-là, la malade se rend fort bien compte de ce qu'elle fait.

Les troubles psychiques sont très accentués; la malade semble perdue, elle répète des phrases sans suite. Quelquefois, elle est dans un état de torpeur. A d'autres moments, au contraire, son caractère est très irritable, la malade entre dans de violentes colères.

C... Léonie a été traitée au Gardénal. Le traitement a espacé les crises, mais celles-ci persistent toujours au moment des règles, et les vertiges demeurent aussi fréquents.

Le 2 mars. — Nous remplaçons le Gardénal par l'Alepsal à la dose de 0 gr. 20 par jour.

9 mars. — La malade prend un vertige (sans tomber, qui dure deux minutes.

14 mars. — La malade paraît moins troublée, moins confuse. Elle se déclare améliorée. Elle est calme, et n'a point dérangé son entourage.

Du 27 au 29 mars. — La malade a ses règles et pendant ces 3 jours, elle n'a eu ni crise, ni vertige.

Avril. — On ne note aucune crise.

Mai. — Pas de crise, 2 vertiges.

Après 3 mois de traitement, l'état mental de C... nous paraît nettement amélioré. A aucun moment, sauf pendant les premiers jours, nous n'avons noté de la somnolence ou de la constipation.

OBSERVATION III

(*Asile de Bron*)

J... Marie, 36 ans.

Sa mère avait de fréquentes « crises nerveuses » au cours desquelles elle avait des idées érotiques.

La malade est à l'asile depuis deux ans et a séjourné, en outre, deux années à l'Hospice du Perron. Depuis l'âge de 15 ans, elle a des crises convulsives qui apparaissent à la moindre contrariété. Elle mord sa langue, tombe, perd connaissance et urine dans son lit.

Actuellement, elle prend des crises, surtout au moment de ses règles. Ces crises sont très violentes et s'accompagnent de phénomènes hallucinatoires. Les hallucinations auditives et visuelles sont à tendances mystiques. Elle voit des anges, puis la Sainte Vierge qui lui ordonnent d'aller se laver à la fontaine de Lourdes.

Elle entend des voix lointaines.

Dans l'intervalle des crises la malade ne se plaint d'aucun trouble. Souvent aussi (environ tous les mois) elle présente des crises assez atypiques qui, à la suite d'un ennui quelconque, surviennent pour une cause assez futile. La malade se sent nerveuse toute la journée.

Le matin elle ressent une constriction du larynx qui l'empêche de respirer. Elle a l'impression d'une boule qui l'étouffe.

Elle a été traitée alternativement avec du bromure et du gardénal,

Le 2 mars, nous commençons le traitement par l'Alepsal à la dose de 0 gr. 10, que nous portons le 4 *mars* à 0 gr. 20.

8 *mars*. — La malade qui avait de violentes crises au moment de ses règles n'en a pas eu.

12 *mars*. — La malade se sent améliorée; elle dort beaucoup mieux.

29 *mars*. — On cesse le traitement pendant quelques jours; le 31 *mars*, 6 crises dans la même journée et 4 vertiges; le lendemain 1^{er} *avril*, 1 vertige.

2 *avril*. — On reprend le traitement : les crises et les vertiges disparaissent. A noter encore quelques hallucinations passagères.

20 *avril*. — La malade se sent nettement améliorée.

Mai. — Pas une seule crise, même au moment de ses règles.

1^{er} *juin*. — On reprend le traitement par le Gardénal à la même dose. Une crise apparaît le 2 *juin*.

OBSERVATION IV

(*Asile de Bron*)

M... Marie-Louise, 28 ans.

Est à l'asile depuis le 4 août 1913. Mère en bonne santé; père mort alcoolique.

Les crises ont débuté à l'âge de 11 ans. Elles ont toujours été très violentes. Placée dans une Institution, la malade n'a pu y rester étant dangereuse au moment de ses crises. Intelligence rudimentaire; elle ne comprend que les questions simples. Adiposité considérable. La malade a été traitée au Gardénal depuis 1923; malgré le traitement, elle a de violentes crises au moment de ses époques. Nous commençons le 13 *mars* 1926 à la traiter par l'Alepsal; au début, amélioration légère, pas de crises au moment de ses règles. On continue le traitement et nous revoyons la malade fin *mai*. Nous n'avons pas obtenu d'amélioration puisque, dans le courant du mois de *mai*, elle a eu 6 crises et 17 vertiges. L'état mental est resté le même. Chez cette malade l'association médicale ne semble pas avoir eu une action plus heureuse que celle du Gardénal.

OBSERVATION V

(*Asile de Bron*)

S... Germaine, 54 ans.

Père vivant, en bonne santé, âgé de 84 ans. Mère vivante, en bonne santé âgée de 80 ans.

Il est impossible de savoir à quel âge les crises ont commencé; la malade a perdu la mémoire. Des faits récents sont absolument inconnus d'elle. Elle est extrêmement confuse et passe, sans raison, d'une idée à l'autre. Il est impossible de fixer son attention. Parfois elle entend des voix et, de temps en temps, a des idées de grandeur. Elle a, en outre, des idées de persécution très nettes. Elle déclare : « Avoir eu son purgatoire dans le cloître... avoir été violée par les Prussiens », etc.; elle a peur d'être empoisonnée.

La malade prend de fréquentes crises et de nombreux vertiges. Elle a été traitée par le Gardénal à la dose de 0 gr. 20 par jour, mais comme elle somnolait toute la journée, on le lui supprima.

Nous commençons le traitement par l'Alepsal, le 2 mars 1926, à la dose de 0 gr. 20 par jour.

8 mars. — Impossible de faire répondre la malade, elle répète des mots sans suite. Elle ignore la saison et l'année.

13 mars. — Pas de crises, un vertige; pas de constipation.

Pendant le mois d'avril elle n'a eu ni crises ni vertiges. Il en a été de même en mai.

1^{er} juin. — Un vertige. Chez cette malade, sauf au début, nous n'avons jamais observé cette somnolence provoquée par le Gardénal.

OBSERVATION VI

(*Asile de Bron*)

F... Julie-Antoinette, 49 ans. Père et mère morts âgés, une sœur en bonne santé.

Réglée à 11 ans, F... prend des crises depuis l'âge de 22 ans.

Actuellement elle en a une ou deux par mois. Ce sont des crises classiques avec chute et perte de connaissance. Parfois, dans l'intervalle des crises, la malade devient cyanosée, puis elle a un vertige qui dure quelques minutes.

Elle a, en outre, des troubles psychiques, de la confusion mentale qui dure quelques jours, et des idées de persécution. La mémoire est conservée, l'attention soutenue et vite fixée, mais la malade est très irritable. Pour un rien, elle se met en colère et accuse les infirmières de la persécuter.

A noter, en outre, du strabisme divergent à gauche, une mèche blanche et un sourcil blanc à gauche.

La malade n'a jamais été traitée au Gardénal, car elle ne veut pas avaler des comprimés. Sur notre insistance, elle consent à prendre des comprimés d'Alepsal.

2 mars. — Nous commençons d'emblée à la dose de 0 gr. 20.

13 mars. — La malade n'a pas eu de crise; amélioration très nette du caractère.

14 mars. — L'époque de ses règles passe sans qu'elle ait la moindre crise.

20 avril. — La malade est très améliorée. Depuis le début du traitement, elle n'a ni crises, ni vertiges. Elle est calme et a perdu son irritabilité.

30 avril. — Série de 5 crises dans la même journée.

Mai. — Pas de crises, pas de vertiges.

Juin. — Pas de crises, pas de vertiges.

Chez cette malade, nous avons obtenu un résultat satisfaisant quant aux crises, mais aussi et surtout quant à son état mental. Nous avons passé un mois et demi sans voir la malade et nous l'avons trouvée complètement transformée.

OBSERVATION VII

(Service de Neurologie du Docteur Bériel)

G... Aline, 12 ans.

Rien dans les antécédents héréditaires.

Pas de maladies dans l'enfance; pas de convulsions; puis, à 5 ans, apparaissent des malaises caractérisés par une perte de connaissance suivie de chute. Ces malaises durent quelques minutes. Au cours de ces crises larvées on ne note ni morsure de la langue, ni convulsions, ni émission involontaire d'urine. Ces malaises survenaient d'une façon irrégulière.

Depuis l'âge de 10 ans, la petite malade n'a plus ces malaises, mais elle a des absences qui durent quelques minutes sans chute ni convulsion.

Pendant ces absences, elle est perdue et demande : où suis-je ? » puis elle revient peu à peu à elle et éprouve alors une envie irrésistible de dormir. Ces absences surviennent très irrégulièrement, parfois tous les huit jours, parfois aussi tous les jours.

A l'examen somatique on ne note rien d'anormal.

La malade a été successivement traitée avec le Gardénal, la Borosodine Lumière, le tartrate borico-potassique. Ces divers traitements n'ont pas été efficaces.

Le 14 juin 1926, nous commençons le traitement par l'Alepsal à la dose de 0 gr. 20 par jour en deux fois.

24 juin. — Nous revoyons la malade; depuis le début du traitement elle n'a eu qu'une seule absence.

26 juin. — La malade quitte le service tout à fait guérie et continue chez elle le traitement.

Chez cette petite malade, présentant une forme d'épilepsie larvée, sans grandes crises, l'Alepsal a supprimé d'une façon radicale les équivalents.

OBSERVATION VIII

(Malade vue à la consultation du Professeur Lépine,
à l'Hôtel-Dieu)

Rib... Marthe, 7 ans.

Père et mère vivants. Père alcoolique; la mère a eu deux fausses couches de un mois. Un enfant mort à 5 mois d'entérite aiguë.

L'enfant ne présente rien de particulier dans ses antécédents, si ce n'est une affection pulmonaire.

Depuis décembre 1925, crises épileptiques classiques avec perte de connaissance, convulsions, émission d'urine, morsure de la langue, écume aux lèvres. Ces crises se renouvellent environ deux ou trois fois par semaine; en outre la malade a de nombreux vertiges (jusqu'à 10 dans la journée), et quelques absences. La petite Marthe est très irritable, elle se met facilement en colère et devient alors méchante pour son entourage.

Nous voyons la malade à la consultation du Professeur Lépine et immédiatement nous commençons un traitement à l'Alepsal à raison de 0 gr. 10 en deux fois. Début du traitement le 6 juin.

Nous revoyons la malade le 21 juin; elle n'a eu ni crises ni vertiges depuis le début du traitement.

5 juillet. — Son état est encore amélioré. Pas une seule crise. Les vertiges ont complètement disparu. Pas de constipation, pas de somnolence diurne.

Les troubles du caractère sont très améliorés et l'irritabilité a disparu. La mère trouve sa fille complètement transformée.

La petite malade est revue le 26 juillet; son état est, à tous points de vue, excellent.

4 octobre 1926. — La petite malade va très bien. Aucun trouble depuis le début du traitement.

OBSERVATION IX

(Asile de Bron.)

B... Aline, 38 ans.

Depuis l'âge de 16 ans, elle prend des crises qui sont d'ailleurs légères, et sont plutôt des malaises; les grandes crises ont commencé à 26 ans. Elles survenaient tous les huit jours environ.

La malade est internée à l'asile de Bron depuis trois ans. Elle a eu, pendant ces trois années, quelques semaines de liberté.

Actuellement, la malade prend tous les huit jours environ de grandes crises d'épilepsie essentielle, mais, de plus, elle a chaque jour et même parfois plusieurs fois par jour des vertiges. Elle sent « comme si quelque chose la tordait sur le cœur ». La tête lui tourne, elle pâlit et s'assied pour ne pas tomber et elle attend ainsi que le malaise lui passe.

En janvier 1926 : 16 crises;

En février 1926 : 27 crises.

La malade est irritable et se met facilement en colère. Elle a quelques idées de persécution.

Le 2 mars, nous commençons le traitement.

Le 5 mars : une crise; cependant, la malade est moins troublée.

Pas de crises jusqu'à la fin du mois de mars; le 4 avril, une crise.

L'état mental de la malade s'est amélioré: elle est beaucoup moins irritable, ne se plaint plus de céphalées.

Durant les mois de mars et d'avril, nous avons noté une diminution notable du nombre des malaises. La malade se sent améliorée et parle de quitter l'asile.

OBSERVATION X

M... Marie-Antoinette, 27 ans.

Mère morte d'affection indéterminée. Père vivant, éthylisme certain.

M... n'a pas eu de maladies dans l'enfance, mais elle a toujours été chétive.

Depuis l'âge de 17 ans, la malade présente des troubles caractérisés par des malaises qui surviennent 2 ou 3 fois par jour. La malade a une absence, elle est comme perdue, elle balbutie quelques mots sans suite, puis s'assied pour ne pas tomber. Jamais elle n'a eu de grandes crises, pas de morsure de la langue, pas d'émission d'urine, pas de convulsions. En résumé, M... présente une forme d'épilepsie larvée; mais les troubles sont allés tellement en s'accroissant, qu'elle ne peut faire aucun travail utile, elle est obligée de rester chez elle, de crainte d'avoir, dans la rue, une absence ou un vertige. La malade souffre beaucoup moralement de son état.

Le 27 mai, nous commençons le traitement. Dès le début, nous notons une amélioration très nette. Dans la première semaine du traitement, la malade n'a eu qu'une seule absence.

Le 15 juin : la malade n'a eu que 2 absences; son état est très amélioré; elle commence à sortir.

Le 22 juillet : nous revoyons la malade qui nous paraît complètement transformée. Les malaises ont presque entièrement disparu. Elle nous déclare mener, depuis quelque temps, une existence normale.

A aucun moment, nous n'avons noté de la somnolence diurne, ou de la constipation.

OBSERVATION XI

V... Léon, 32 ans.

Rien à noter dans ses antécédents héréditaires. Depuis l'âge de 21 ans, V... a des crises qui se renouvellent environ tous les mois, mais dans l'intervalle des crises, il a de nombreux vertiges quotidiens. Jamais il ne perd connaissance, et il se rend fort bien compte de l'intensité et de la durée de ses vertiges. Parfois il éprouve une sensation d'étouffement et son corps se couvre de sueur froide.

Le malade a été traité pendant la guerre avec du bromure

de potassium qui, à plusieurs reprises, lui a donné des accidents de bromisme aigu (manifestations cutanées). Depuis, à intervalles irréguliers, il a pris du bromure, mais sans voir s'améliorer son état.

Au début du mois de mai, nous commençons le traitement à la dose de 0 gr. 20 par jour. Nous revoyons le malade le 20 juin. Depuis le début du traitement, il n'a pas eu de crises. *Les vertiges ont complètement disparu*. Le malade se déclare capable de reprendre son travail de menuisier qu'il ne pouvait accomplir que par intermittence.

Dans cette forme d'épilepsie larvée, l'association médicamenteuse nous a donné un heureux résultat. Nous avons obtenu la *disparition simultanée des crises motricès et des équivalents*.

OBSERVATION XII

P... Lucie, 23 ans.

Père en bonne santé, éthylisme probable. Mère morte bacillaire.

Depuis l'âge de 7 ans, la malade a présenté des vertiges, insomnies, sans crises convulsives classiques. Les vertiges survenaient, au début, environ toutes les semaines, puis, au moment de l'apparition des règles, à l'âge de 12 ans, les vertiges et les absences ont augmenté en nombre.

A 21 ans, apparition de crises convulsives, avec aura, cri, convulsions, morsures de la langue et émission d'urine.

Depuis trois ans, la malade est traitée chez elle par le Gardénal à la dose de 0 gr. 20 par jour. Les crises convulsives ont disparu, mais les équivalents psychiques, quoique légèrement diminués, persistent. De plus, la malade a de la somnolence diurne, elle a une intelligence obscurcie, sa mémoire est infidèle, sa parole empâtée, et parfois hésitante.

Le 28 mai 1926, nous commençons le traitement par l'Alepsal à la dose de 0 gr. 20 par jour, en deux fois.

Dans la première semaine du traitement, nous n'avons pas noté d'action nette.

Le 12 juin, le nombre de vertiges a diminué. La malade n'a eu qu'une seule absence depuis le 7 juin.

Depuis le début du traitement, nous n'avons pas constaté les phénomènes de somnolence précédemment observés.

Le 17 juillet, la malade est très améliorée; 2 vertiges seulement depuis le 12 juin et 3 absences.

La période menstruelle s'est passée sans troubles particuliers.

Le 25 septembre : nous revoyons la malade qui a continué le traitement pendant deux mois. La malade étant très améliorée, nous réduisons la dose quotidienne et nous lui donnons 0 gr. 10 par jour.

OBSERVATION XIII

(Dûe à l'obligeance du Docteur Brignon, de Bordeaux)

N... François, 40 ans.

Père mort à 29 ans, d'affection indéterminée. Mère morte à 59 ans.

Le malade a eu sa première crise au cours de son service militaire, à Alger. Il s'est retrouvé deux ou trois jours après à l'hôpital où on l'avait ramené. S'agissait-il d'une fugue épileptique ?

Le malade ne se souvient pas de cette fugue, et il ne la connaît que parce qu'on la lui a racontée. Depuis, il s'est assez bien porté, il est resté sur le front pendant la guerre, et a été hospitalisé à Bordeaux pendant quelques mois pour fracture ouverte du fémur par éclat d'obus.

Depuis 1923, le malade a un caractère assez spécial, il est devenu impulsif, il entre dans de violentes colères, puis survient une phase de dépression au cours de laquelle il ne peut rien faire. Son intelligence semble paralysée, sa parole est hésitante, monotone. D'ailleurs, depuis deux ans, il est dans cet état de bradypsychie.

L'examen minutieux du malade ne révèle rien au point

de vue somatique. Les réflexes sont normaux. Rien au fond d'œil. Le diagnostic de paralysie générale est éliminé, le malade niant la syphilis. Pas de stigmat. Le Wassermann est négatif.

On porte le diagnostic d'épilepsie et on essaye le traitement par l'Alepsal.

Le 7 janvier 1926. Début du traitement à la dose de 0 gr. 20 par jour.

Le 11 février. Après un mois de traitement, le malade est très amélioré. Son intelligence s'éveille, sa parole est moins hésitante.

Le 27 mars. Le malade se sent beaucoup mieux. On diminue la dose et on lui donne seulement 0 gr. 10 par jour. Le malade a repris ses occupations. Les troubles psychiques ont disparu. Le malade se déclare guéri. On continue le traitement avec 0 gr. 10 par jour.

CONCLUSIONS

I. — L'Alepsal est une association médicamenteuse composée de Gardénal, de belladone et de triméthylxanthine.

II. — L'Alepsal est employé dans l'épilepsie essentielle et lutte particulièrement contre les équivalents psychiques parfois développés par le Gardénal administré seul.

III. — L'action de l'association Gardénal-belladone triméthylxanthine est surtout nette contre les vertiges, qui sont dans beaucoup de cas peu influencés par le Gardénal.

IV. — L'Alepsal trouve le maximum de ses indications dans les formes d'épilepsie larvée, où il agit bien sur les absences et les troubles intellectuels.

V. — L'action de la belladone sur l'intestin empêche la constipation, si fréquente chez les malades traités au Gardénal, et la caféine lutte contre la somnolence et la torpeur et agit comme toni-cardiaque.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

LE DOYEN,

JEAN LÉPINE.

Pour le Doyen, l'Assesseur,

ROQUE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 31 Mai 1926.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

J. GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- BERGÈS. — Traitement de l'épilepsie par la Phényléthylmalonylurée. *Thèse, Paris*, 1921.
- BERGÈS (M.). — *Les troubles psychiques de l'Epilepsie*. Paris, 1922.
- CARRIÈGE. — *Revue neurologique*. Paris, 1922.
- DEBREYNE. — *Les vertus thérapeutiques de la belladone*, 1852.
- DORDELU. — Recherches sur quelques points de l'action physiologique et thérapeutique de la belladone. *Thèse, Paris*, 1879.
- DUCASTÉ. — *Annales méd. psychologiques*, 1920, p. 366, juin 1921, août 1921.
- *Revue générale clinique et thérapeutique*. Paris, 1922, p. 323.
- ESCLAVISSAT. — *Concours médical*, avril 1925.
- FÉRÉ. — *L'épilepsie et les épileptiques*. Paris, 1890.
- DE FLEURY (M.). — *Recherches cliniques sur l'épilepsie et son traitement*. Paris, 1900..
- GIQUEL. — Etude sur l'action physiologique de l'atropine. *Thèse, Paris*, 1873.
- HERPIN. — *Des accès incomplets d'épilepsie*, 1867.
- MANQUAT. — *Traité de thérapeutique*. Paris, 1911.
- MARCHAND. — Etat de mal mortel au cours d'un traitement par le Gardénal. *Ann. Méd. Psych.*, 1922.
- Gardénalisme chez les épileptiques. *Bull. Soc. Clin. Méd. mentale*, 1923.
- Traitement de l'épilepsie par l'association gardénalbelladone. *Sc. médical.*, juin 1924.
- MARCHAND et TOULOUSE. — *Presse médicale*, 1922.

- MAUDSLEY. — *Physiologie de l'Esprit*; traduction de Herzen. Paris, 1879.
- MURRAY. — *Apparat. méd.*, t. I, p. 646.
- OTTOLONGHI. — *Epilepsie psichice : R. Sperim. de Frenatria*, p. 189.
- PITRES. — Etude sur quelques équivalents cliniques de l'épilepsie. *Revue de Médecine*, 1888.
- RÉGIS. — *Traité de psychiatrie*.
- RICHAUD. — *Traité de thérapeutique*.
- ROUBINOVITCH et LAUZIER. — Etude comparée des divers traitements de l'épilepsie. *Ann. méd. psych.*, 1920.
- SKINNER. — Etude pharmacologique sur l'atropine, la cocaïne et la caféine. *Bull. therap.*, 1886.
- TROUSSEAU. — *Cliniques médicales*, 1885.
- TROUSSEAU et PIDOUX. — *Traité de thérapeutique*, Paris, 1887.
- A. VIGUIER. — *Thèse*, Paris, 1925.
- VOISIN. — *L'Epilepsie*, Paris, 1897.
-

TABLE DES MATIERES

Introduction	7
Première Partie.— Considérations générales sur les divers traitements de l'épilepsie.....	11
Médications actuelles	13
Deuxième Partie.— L'association médicamenteuse Gardénal-Belladone-Triméthylxanthine...	19
Chapitre Premier — 1 ^o La phénylethylmalonylurée dans la thérapeutique comitiale..	19
2 ^o La belladone dans l'épilepsie.....	22
3 ^o La caféine.....	27
Chapitre II. — Mode d'administration et posologie.....	29
Troisième Partie.— Résultats cliniques.....	33
Quatrième Partie.— Observations.....	41
Conclusions	55
Bibliographie.....	57
